

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
DYREARTER, INDGIVELSESVej, ANBEFALET DOSIS,
TILBAGEHOLDELSESTID, ANSØGER/INDEHAVER AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

Medlemsstat	Ansøger/ Indehaver af markedsførings tilladelse	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdel sestid (kød)
Belgien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Bulgarien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Den Tjekkiske Republik	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Danmark	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Estland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Spanien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Tyskland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Grækenland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Ungarn	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus vaccina A.U.V.	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage

Medlemsstat	Ansøger/ Indehaver af markedsførings tilladelse	Særnavn	Lægemiddelfor m	Styrke	Dyreart	Indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdel sestid (kød)
Irland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Italien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Letland	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Litauen	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Nederlandene	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Polen	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Portugal	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Rumænien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Slovakiet	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage
Slovenien	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage

Medlemsstat	Ansøger/ Indehaver af markedsførings tilladelse	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Indgivelsesvej	Anbefalet dosis	Tilbageholdel sestid (kød)
Det Forenede Kongerige	Fort Dodge Animal Health	Poulvac Bursa Plus	Lyofilisat til opløsning i drikkevand	Levende infektiøs bursitisvirus, stamme – V877 – $10^{2.2}$ – $10^{3.4}$ EID ₅₀ pr. dosis	Kyllinger fra 10 dage	Til oral administration via drikkevand	En dosis fra 10 dage	Nul dage

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF PULVAC BURSA PLUS

1. Indledning

Poulvac Bursa Plus er en levende vaccine mod infektiøs bursitisvirus (IBDV), også kendt som Gumboro-syge. På grund af vaccinstammen V877's residuale patogenicitet klassificeres den som "intermediær plus"-type og er også kendt som en "varm" stamme.

Vaccinen er indiceret til aktiv immunisering af kyllinger med antistofniveauer fra moderen på ≤ 500 ELISA-enheder for at nedbringe dødeligheden og bursa-skader forårsaget af Gumboro-syge.

Vaccinen skal specifikt anvendes i tilfælde af udbrud forårsaget af meget virulente IBDV-stammer (vvIBDV).

Sådanne meget virulente vilde stammer har forekommet i Europa siden slutningen af 1980'erne^{1,2}. Indtil fremkomsten af disse stammer var det almindelig praksis i slagtekyllingeproduktionen at vaccinere hønsene lige før æglægningen for at give kyllingerne en høj passiv immunitet, som kunne beskytte dem frem til en alder, hvor IBDV-infektion var mindre skadelig med hensyn til immunosuppression. På det tidspunkt blev levende vaccination af slagtekyllinger nødvendig, fordi de hypervirulente stammer var i stand til at gennembryde høje maternelle antistofniveauer.

Den potentielle fordel ved at anvende virusstammer af "intermediær plus"-typen eller den "varme" type som den, der er indeholdt i Poulvac Bursa Plus, er, at de kan gennembryde højere maternelle antistofniveauer, end mildere stammer kan. Et af problemerne med at vurdere vaccinationens effektivitet hos kommercielle slagtekyllinger (med maternelle antistoffer) under laboratorieforhold er imidlertid, at de normalt ikke berøres klinisk af eksponering for vvIBDV, sådan som specifikt patogenfrie (SPF) kyllinger gør. Læggehøns er klinisk mere følsomme end slagtekyllinger².

For Poulvac Bursa Plus skal den optimale vaccinationsdag, der anbefales i produktresuméet, beregnes ved hjælp af Kouwenhovens formel. De maksimale målniveauer for maternelle antistoffer på tidspunktet for vaccinationen er 500 ELISA-enheder, idet der anvendes et kommercielt tilgængeligt kit, men uanset hvilken vaccinationsdag beregningen resulterer i, er det kontraindiceret at vaccinere kyllinger, der er under 10 dage gamle.

Under den gensidige anerkendelsesprocedure gav Belgien udtryk for bekymring over, at benefit/riskforholdet for Poulvac Bursa Plus kunne anses for at være ugunstigt. Belgien hævdede, at den undersøgelse, som ansøgeren havde gennemført i henhold til Den Europæiske Farmakopés monografi 01/2008:0587, viste, at denne vaccinstamme forårsager betydelige skader på Bursa Fabricii, som igen resulterer i immunosuppression. Vaccinstammens iboende immunosuppressive natur påvises desuden i en anden undersøgelse. Man mente ikke, at risiciene forbundet med denne immunosuppression var behandlet tilstrækkeligt i ansøgningen.

2. Vurdering af Poulvac Bursa Plus

2.1. Sikkerhed

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde 5 pivotale undersøgelser, 7 understøttende undersøgelser og 3 feltundersøgelser til vurdering af vaccinnens sikkerhed.

Der blev anvendt maksimale virusdoser ved minimumspassageniveau i næsten alle de pivotale sikkerhedsundersøgelser (4 ud af 5). Selv om den orale vej anbefales, er der blevet gennemført sikkerhedsundersøgelser, hvor den intraokulare vej er blevet anvendt. Dette muliggør en nøjagtig dosering af virusset, hvilket indehaveren af markedsføringstilladelsen har anført ikke er muligt hos meget unge fugle ad en oral vej.

Følgende konklusioner kan drages af de undersøgelser, der blev fremlagt i dossierets sikkerhedsdel:

¹ N. Chettle, J. C. Stuart, P. J. Wyeth 1989. Outbreak of virulent infectious bursal disease in East Anglia. *Veterinary Record*, 125:271–272.

² T. P. Van den Berg, M. Gonze, G. Meulemans 1991. Acute infectious bursal disease in poultry: Isolation and characterization of a highly virulent strain. *Avian Pathology*, 20:133–143.

- Når vaccinen gives til SPF-kyllinger i en dosis 10 gange stærkere end den anbefalede, forårsager den ingen kliniske symptomer eller dødelighed. Selv om Den Europæiske Farmakopés monografi 01/2008:0587 ikke finder direkte anvendelse, viste vaccinstammen sig at opfylde afsnit 2.4.1 "sikkerhed" heri.
- Vaccinen overholder ikke Den Europæiske Farmakopés monografi med hensyn til afsnit 2.4.2, da en højere end acceptabel skade på Bursa Fabricii blev observeret. Monografien er kun beregnet på traditionelle stammer, og bursa-skader forventes at hænge sammen med vaccinstammer af "intermediær plus"-typen. Dette er en acceptabel risiko i tilknytning til beskyttelsen mod vvIBD på baggrund af de maternelle antistoffer.
- En undersøgelse, der skulle vurdere den potentielle immunosuppression i tilknytning til administration af vaccinen, blev gennemført i henhold til anbefalingerne i Den Europæiske Farmakopé (SPF-kyllinger). Det fremgik af resultaterne, at vaccinstammen navnlig nedbragte den serologiske respons på vaccination mod Newcastle Disease Virus (NDV) observeret hos kyllinger, der tidligere er blevet vaccineret med Poulvac Bursa Plus. Denne reducerede serologiske respons mod NDV resulterede dog ikke i en reduktion af den kliniske beskyttelse mod en virulent eksponering.
- Med hensyn til omfanget af bursa-skader hos SPF-fugle vaccineret med Poulvac Bursa Plus bemærkes det, at resultaterne af uafhængige bekræftende tests af Poulvac Bursa Plus udført af Tyskland og fremlagt under den aktuelle procedure, viser, at omfanget af bursa-skader svarer til det, der ses efter vaccination med tilsvarende produkter, der allerede er godkendt i mange medlemsstater og derfor anvendes bredt inden for EU.
- Vaccinstammen kan sprede sig ved kontakt mellem kyllinger, men det er meget usandsynligt, at dens virulens vil øges.
- Vaccinerede kyllinger indebærer ikke nogen risiko for forbrugeren, og der er heller ingen risiko for brugeren af vaccinen eller miljøet.
- Feltundersøgelsen støtter vaccinenes sikkerhed.
- Siden produktet blev godkendt, er der ikke blevet indberettet nogen bivirkninger, hvilket indikerer, at sikkerhedsprofilen er acceptabel.
- Produktresuméet afspejler resultaterne af de forskellige feltundersøgelser.
- Opdaterede produktsikkerhedsindberetninger i Det Forenede Kongerige, hvor produktet har været godkendt siden 1998, har ikke vist noget problem med immunosuppression.
- Selv om ingen uforlideligheder gøres gældende, er der blevet fremlagt serologiske data til støtte for fraværet af en negativ interaktion mellem Poulvac Bursa Plus og andre vacciner. Da der ikke er gjort nogen uforlideligheder gældende, menes der at være fremlagt tilstrækkelig information til støtte for fraværet af en negativ interaktion mellem Poulvac Bursa Plus og andre vacciner.
- Disse produkttyper skal anvendes i specifikke tilfælde, hvor der foreligger tegn på vvIBD, og hvor omfanget af de bursa-skader, der måtte opstå, er en nødvendig risiko for at opnå beskyttelsen mod vvIBD. Risikoen for bursa-skader og begrænset immunosuppression fremgår klart af produktresuméet (og det samme gør behovet for at begrænse brugen af produktet til tilfælde af udbrud af vvIBDV-stammer) og udgør en del af den benefit/risk-vurdering, dyrlægen foretager, når han/hun beslutter at anvende produktet.

2.2. Virkning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde 2 pivotale undersøgelser, 7 understøttende undersøgelser og 4 feltundersøgelser. Virkningsundersøgelser blev foretaget både på laboratoriebetingelser af SPF-kyllinger og kommercielle kyllinger med maternelle antistoffer og på feltbetingelser.

Følgende konklusioner kan drages af de undersøgelser, der blev fremlagt i dossierets virkningsdel:

- Vaccinens virkning (minimumstiter) er blevet påvist hos SPF-kyllinger i den anbefalede minimumsalder: En reduktion af bursa-skader og forebyggelse af dødelighed forårsaget af vvIBDV blev opnået hos disse dyr. Beskyttelsen indtræder efter 14 dage og varer 32 dage.
- Vaccinens virkning ved tilstedeværelsen af en række MDA-titer (gennemsnitstiter på omkring 500 ELISA-enheder som anbefalet) blev påvist under laboratoriebetingelser: En væsentlig reduktion af bursa-skader blev påvist henholdsvis 14 og 32 dage efter eksponeringen. En detaljeret analyse af de fremlagte data førte til den konklusion, at Poulvac Bursa Plus kan overvinde Infectious Bursal Disease med ELISA-titre på ≥ 500 .
- Poulvac Bursa Plus har en negativ indvirkning på den serologiske respons fremkaldt af vaccination mod NDV. Denne virkning påvirkede dog ikke Newcastle Disease-vaccinens evne til at beskytte mod eksponering for virulent NDV. Virkningen på serologien fremgår på passende vis af produktresuméet.
- Under feltbetingelser blev det påvist, at Poulvac Bursa Plus var i stand til at genoprette tabt ydelse som følge af vvIBD, der var brudt igennem den beskyttelse, som traditionelle vacciner indeholdende milde eller intermediære stammer giver. Disse fordele er blevet påvist i felten under de betingelser, som produktet er beregnet til og med maternelle antistofniveauer, der nødvendigvis må anses for at være typiske.

2.3. Benefit/risk-vurdering

Fordele

Effektiviteten mod vvIBDV blev påvist ved hjælp af SPF-kyllinger under laboratoriebetingelser. Forebyggelse af dødelighed og reduktion af bursa-skader blev påvist. En beskyttelse, der indtræder efter 14 dage og varer 32 dage, blev påvist.

Immunitetens indtræden og varighed er blevet bekræftet hos kommercielle slagtekyllinger i en tilsvarende laboratorieundersøgelse under tilstedeværelse af maternelle antistoffer.

Feltdata bekræfter fordelene ved vaccination under praktiske betingelser på steder, der har oplevet vedvarende problemer med vvIBD, hvor intermediære produkter ikke har kunnet kontrollere vvIBD-problemet. Disse data er opnået under praktiske betingelser i flokke, hvor niveauet af maternelle antistoffer nødvendigvis må anses for at være typisk for de situationer, hvor produktet vil blive anvendt.

Gennembrudstiteren er blevet underbygget, hvilket støtter den anbefalede brug og bekræfter produktets evne til at overvinde maternelle antistoffer (der er til stede i niveauer som anført i produktresuméet), noget, der typisk forårsager problemer for intermediære vacciner.

Risici

Der er ingen risici for brugeren, forbrugeren eller miljøet.

Vaccinen har en negativ indvirkning på den serologiske respons på NDV-vaccination, men der var dog ingen virkning på NDV-vaccinens evne til at fremkalde en beskyttelse, der kunne modstå eksponering for en virulent NDV.

Omfanget af de bursa-skader, der er påvist i uafhængige bekræftende tests af Poulvac Bursa Plus, ligger på linje med det, der ses efter vaccination med tilsvarende produkter, der allerede er godkendt i adskillige medlemsstater og anvendes i EU.

Benefit/risk-forholdet

Vaccinens effektivitet er blevet påvist i laboratoriet i tilstrækkelig grad til at bekræfte forebyggelse af dødelighed og reduktion af bursa-skader forårsaget af vvIBDV ved hjælp af SPF-kyllinger. Immunitetens indtræden og varighed er også blevet bekræftet hos kommercielle slagtekyllinger i en tilsvarende laboratorieundersøgelse under tilstedeværelse af maternelle antistofniveauer som anført i produktresuméet. Der findes ikke noget krav om, at det skal påvises, at produktet giver en bedre beskyttelse end eksisterende produkter, men det er dog under feltbetingelser blevet påvist, at Poulvac Bursa Plus er i stand til at genoprette ydelser, der er gået tabt, fordi vvIBD har gennembrudt den beskyttelse, som traditionelle vacciner indeholdende milde eller intermediære stammer yder. Disse fordele er blevet påvist på de feltbetingelser, som produktet skal anvendes under, og på baggrund af maternelle antistofniveauer, der nødvendigvis må anses for at være typiske. Fordelene ved produktet er således blevet tilstrækkeligt påvist, og enhver risiko forbundet med residual virulens er en anerkendt risiko i tilknytning til denne type produkt, der kun anbefales til brug i et miljø forurenet med vvIBD. Der er fremsat tilstrækkelige anbefalinger og advarsler til at sikre, at dyrlægen kan afgøre, om produktet er egnet til brug i forbindelse med et udbrud af vvIBD.

Benefit/risk-forholdet for produktet anses for at være positivt.

BEGRUNDELSE FOR ANBEFALING AF UDSTEDELSE AF EN MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Efter at have analyseret alle de indsendte skriftlige data konkluderede CVMP følgende:

- Selv om produktet ikke overholdt Den Europæiske Farmakopés monografi (01/2008:0587) for traditionelle IBDV-vacciner, da der forekom bursa-skade og en interferens med den serologiske respons på NDV, anerkendtes det, at der ikke foreligger noget krav om, at denne monografi skal overholdes, fordi produktet var klassificeret som en "intermediær plus"-stamme.
- Det accepteredes, at den påviste immunosuppression var en anerkendt risiko i tilknytning til produktet, som blev opvejet af den påviste evne til at yde beskyttelse mod vvIBD på baggrund af maternelle antistofniveauer som anført i produktresuméet.
- Produktresuméet indeholder tilstrækkelig information til slutbrugeren til at muliggøre en korrekt anvendelse af produktet, herunder en anbefaling om kun at anvende produktet, hvor der findes vvIBD.
- De sikkerheds- og virkningsdata, som ansøgeren har fremlagt, var tilstrækkelige til at antage, at det generelle risk/benefit-forhold for produktet er positivt.

CVMP anbefalede derfor, at der udstedes markedsføringstilladelse for Poulvac Bursa Plus, for hvilket produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III til CVMP's udtalelse.

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

De gældende tekster til produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige versioner, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen.